

## 다시마와 혈당강하제가 당뇨쥐의 지질대사에 미치는 영향

이경순 · 서정숙<sup>†</sup> · 최영선\*

영남대학교 식품영양학과

\*대구대학교 식품영양학과

### Effect of Sea Tangle and Hypoglycemic Agent on Lipid Metabolism in Diabetic Rats

Kyeong-Soon Lee, Jung-Sook Seo<sup>†</sup> and Young-Sun Choi\*

Dept. of Food and Nutrition, Yeungnam University, Kyongsan 712-749, Korea

\*Dept. of Food and Nutrition, Taegu University, Kyungbuk 712-714, Korea

#### Abstract

The present study was conducted to investigate the effect of sea tangle and hypoglycemic agent on lipid metabolism in normal and diabetic rats. Male Sprague-Dawley rats were fed AIN-76 based experimental diets containing 5%(w/w) cellulose or 15%(w/w) sea tangle for 3 weeks, after which diabetic groups were made diabetic by intramuscular injection of streptozotocin(STZ, 45mg/kg BW). Metformin(350mg/kg BW) as a hypoglycemic agent was given once a day using a feeding tube for 5 days. Body weight gains were reduced significantly by STZ treatment, but not influenced by metformin feeding. Blood glucose levels in sea tangle groups were reduced, compared with those in cellulose groups. Metformin feeding showed the lowering effect of blood glucose. Plasma levels of triglyceride were increased significantly in diabetic rats, but decreased in metformin group by sea tangle feeding. Total cholesterol contents showed a similar tendency with triglyceride, but were reduced in diabetic groups without metformin by sea tangle feeding. Plasma levels of HDL-cholesterol were reduced in diabetic rats, compared with those in normal rats. There was a significant increase in fecal weights in diabetic rats fed sea tangle. Fecal contents of cholesterol were lower in diabetic rats than in normal rats. In normal rats, it tended to increase by sea tangle feeding, but not significantly. Fecal excretions of coprostanol and coprostanone were reduced significantly in diabetic rats, compared with those of normal rats. It tended to increase in diabetic rats by simultaneous feeding of sea tangle and metformin, but not significantly. Diabetes reduced fecal excretion of bile acid, but it was increased by sea tangle and metformin feeding.

**Key words:** sea tangle, hypoglycemic agent, diabetes, lipid, neutral steroid, bile acid

#### 서 론

최근 우리나라에서도 당뇨병의 유병율이 전체 인구의 약 2%를 차지하면서 지속적으로 증가하고 있으며, 이로 인해 각종 합병증이 유발되므로 당뇨병은 국민건강에 매우 심각한 문제로 지적되고 있다. 당뇨병의 대표적인 임상증상인 고혈당은 조직 성분을 당화시키고(1), 지질대사의 이상과 함께 망막과 신장에 병리 증상을 유발하며 말초신경증과 관상동맥질환의 발병을 촉진한다고 알려져 있다(2).

인슐린의존형 당뇨병에서는 인슐린 결핍에 따른 lip-

oprotein lipase의 활성 감소로 인하여 중성지방의 가수분해가 저하되어, 중성지방을 주로 포함하고 있는 VLDL 및 chylomicron이 혈중에 축적된다(3). 또한 당뇨환자를 대상으로 한 임상연구에서 인슐린의존형과 비의존형 당뇨병 환자 모두에서 지질대사가 현저하게 변화되었으며, 특히 콜레스테롤 함량이 증가되고 항산화계의 활성감소를 통해서 체내 지질과산화물과 VLDL 산물이 증가되었다고 보고되었다(4). 당뇨병에서 관찰되는 고콜레스테롤혈증은 주로 콜레스테롤의 합성 증가에 의한 것으로 알려져 있다. 그러나 인슐린이 말초조직의 LDL 수용체의 활성도를 촉진시켜 LDL 분해를 증가시

<sup>†</sup>To whom all correspondence should be addressed

킨다고 밝혀짐에 따라 인슐린의존형 당뇨병에서 인슐린 부족에 의해 LDL수용체의 활성도가 저하되어 혈중 LDL의 분해가 감소하고 이에 따라 혈중 콜레스테롤이 증가된다는 보고도 있다(5). 또한 당뇨병에서 당화 LDL의 형성이 LDL의 분해를 감소시키는 원인이 됨에 따라 고콜레스테롤혈증이 발생한다고 보고되었다(6). 즉 당뇨병에서의 고콜레스테롤혈증은 LDL의 변성-산화 및 당화가 그 원인으로 지적되고 있다(7).

당뇨병과 같은 만성퇴행성 질환의 유병율이 증가함에 따라 이러한 질환의 예방 및 완화를 위하여 여러 식품성분들의 생리활성 효과에 대한 연구가 활발해지고 있다. 특히 당뇨병에서는 식이성분이 혈당의 조절에 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 이와 관련하여 해조류의 섭취가 효과적이라는 보고가 활발해지고 있다(8). 해조류에는 식이섬유에 해당하는 점질의 다당류가 많이 들어있는데 미역, 다시마 등에는 uronic acid 복합체인 alginic acid 형태로 20~30% 정도 함유되어 있고, 또한 셀룰로오스도 포함되어 있다(9). 다시마에는 alginic acid 외에도 증성다당류, Ca, Fe, Zn 등의 무기질(10)과 carotenoid(11)도 상당량 함유되어 있다. 미역과 다시마에 많이 함유된 수용성 섬유질은 불용성 섬유질에 비해 보수력이 커서 겔 형성으로 점도가 높아 지므로 포만감을 주고 영양소의 소화, 흡수를 지연시켜 당뇨병 환자에게 당내성을 증진시키는 효과가 있는 것으로 보고되었다(12).

당뇨병 환자는 병의 진전에 따라 혈당강하제를 복용하는 경우가 많은데, 당뇨병은 식사요법에 의해 혈당을 조절하고 병의 진행을 완화시키는 것이 매우 중요하다는 점을 고려할 때 식품과 약물과의 상호작용에 대한 연구가 필요하다고 생각된다.

따라서 본 연구에서는 다시마를 급여한 흰쥐에게 당뇨를 유도하고 경구혈당강하제를 투여한 후 체내 지질대사의 변화를 조사하고자 혈장과 간조직에서의 지질 함량, 그리고 변종의 중성스테로이드 및 담즙산 함량을 측정하였다.

## 재료 및 방법

### 실험동물 및 식이

본 실험에 사용한 실험동물은 5주령 된 Sprague-Dawley종 수컷 48마리를 대한실험동물센터에서 분양받아 고형사료(진양사료)로 적응시킨 후 8마리씩 6군으로 나누어 stainless steel bottomed cage에 한 마리씩 분리·사육하였다. 사육실의 온도, 습도 및 채광은 각각 20±2°C, 55±5%, 8:00~20:00의 명암주기로 조

절하였다.

실험군은 당뇨를 유도하지 않은 대조군과 다시마군을 각각 CC, SC군으로 하고, 이들 중 당뇨를 유도한 실험군을 각각 CDF, SDF군, 그리고 당뇨 유도 후 혈당강하제를 투여한 실험군을 각각 CDM, SDM군으로 명명하였으며, 이들 실험군의 조건은 Table 1에 제시하였다. 실험식은 AIN-76A diet(13)를 기본으로 하되, 지방 섭취량의 증가 추세를 감안하여 지방을 식이에 15%(w/w)로 증가시키고 탄수화물을 해당 열량 만큼 감소시켜 공급하였다. 또한 다시마 급여군에 있어서는 건조 다시마에 함유된 섬유질 함량을 약 30%로 계산하여 기본식에 포함된 α-cellulose 함량에 맞추어 제공하였다(Table 2). 이때 다시마는 대구시 수산업협동조합을 통해 포항산 20kg을 일괄 구입한 후 흐르는 물에 행구어 소금기를 씻어낸 다음 일광하에서 건조하였다. 어느 정도 건조된 다시마를 재차 열풍건조하여 가루로 만든 다음 50mesh 체로 친 미세분말을 실험식이 조제를 위해 사용하였다.

Table 1. Classification of experimental groups

| Group | Fiber source | Streptozotocin <sup>1)</sup> | Hypoglycemic agent <sup>2)</sup> |
|-------|--------------|------------------------------|----------------------------------|
| CC    | α-Cellulose  | None                         | None                             |
| SC    | Sea tangle   | None                         | None                             |
| CDF   | α-Cellulose  | Diabetes                     | None                             |
| SDF   | Sea tangle   | Diabetes                     | None                             |
| CDM   | α-Cellulose  | Diabetes                     | Metformin                        |
| SDM   | Sea tangle   | Diabetes                     | Metformin                        |

<sup>1)</sup>Streptozotocin(45mg/kg BW) was injected to rats intramuscularly.

<sup>2)</sup>Metformin(350mg/kg BW) as a hypoglycemic agent was given to rats using feeding tube.

Table 2. Composition of experimental diet (g)

| Ingredient                | Cellulose group | Sea tangle group |
|---------------------------|-----------------|------------------|
| Casein                    | 20              | 20               |
| DL-Methionine             | 0.3             | 0.3              |
| Corn starch               | 15              | 15               |
| Sucrose                   | 40              | 40               |
| Corn oil                  | 5               | 5                |
| Lard                      | 10              | 10               |
| α-Cellulose               | 5               | 0                |
| Sea tangle                | 0               | 15               |
| Mineral mix <sup>1)</sup> | 3.5             | 3.5              |
| Vitamin mix <sup>2)</sup> | 1               | 1                |
| Choline bitartrate        | 0.1             | 0.1              |

<sup>1)</sup>Vitamin mixture according to AIN-76(Teklad, USA)

<sup>2)</sup>Mineral mixture according to AIN-76(Teklad, USA)

실험동물은 실험식으로 3주간 사육한 후 대퇴부 근육에 streptozotocin(Sigma, USA)을 신선한 0.1M citrate buffer(pH 4.3)에 용해시켜 체중 kg당 45mg을 주사하여 당뇨를 유도하였다. 당뇨유도 48시간 후 요당시험용 strip(Glucotest, Germany)을 이용해서 요당이 300 mg/dl 이상인 쥐만을 선별하였다. 혈당강화제인 metformin(대웅제약)을 현탁액으로 만들어 1일 1회씩 5일 동안 체중 kg당 350mg을 feeding tube를 통해 투여하였다. 실험기간 동안 식이와 물은 자유로이 섭취시켰다.

### 시료 조제

실험식으로 4주간 사육한 흰쥐를 12시간 절식시킨 후, 에테르로 가법계 마취시켜 개복한 즉시 복부 대동맥에서 헤파인으로 처리된 주사기로 채혈하였다. 그 혈액은 3000rpm에서 냉장·원심분리하여 혈장을 분리한 후 일정량씩 나누어 -70°C에서 보관하였다. 간조직은 1.15% KCl 완충용액으로 관류시켜 적출한 후 여러번 세척하고 여과지로 수분을 완전히 제거시킨 다음, 간조직 무게를 측정하였다. 이 중 일부는 지질성분 분석에 이용하였다. 실험종류 3일전부터 흰쥐의 분변을 수집하여 냉동저장한 후 중성스테로이드 및 담즙산 분석에 사용하였다.

### 지질함량 측정

혈장내의 중성지질 함량은 중성지질 측정용 kit(Embiel Co., 한국)를 사용하여 측정하였다. 혈장내 총콜레스테롤 함량은 콜레스테롤 측정용 kit(Embiel Co., 한국)를 사용하였으며, 혈장내의 인지질 함량은 효소법을 이용한 kit(Embiel Co., 한국)를 사용하여 분석하였다.

간의 총지질 함량은 Folch법(14)으로 추출하여 측정하였고, 간조직 중의 중성지질 함량은 Medez 등(15)의 방법을 이용하여 총지질 추출물 중 일부를 취해서 iso-propanol 용액 2.0ml와 잘 섞은 혼합액을 시료로 사용하여 측정하였고, 이때 표준용액으로는 triolein(sigma, USA)을 사용하였다. 간조직내 총콜레스테롤 함량은 Zlatkis와 Zak(16)의 방법으로 측정하였으며, 간조직내 인지질 함량은 총지질 성분 중 일부를 취해서 glacial acetic acid 3.0ml와 잘 섞은 혼합액을 시료로 사용하여 측정하였다(17). 이때 표준 시약은 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(Wako Co., Japan)를 사용하여 조제하였다.

### 변 중 중성스테로이드 함량 측정

변 중 중성스테로이드인 cholesterol, coprostanol과 coprostanone의 함량은 Crowell과 Macdonald(18)의

방법에 의하여 시료를 준비하여 분석하였다. 즉 -50°C에서 동결건조한 변 중 0.2g을 취하여 glycerol 100ml에 KOH를 4g 녹인 용액을 1ml 첨가하여 잘 혼합하고 3시간 동안 autoclave시킨 다음 ethyl ether 20ml을 넣고 잘 혼합한 후 2회 반복해서 추출하였다. 이 추출액을 rotary evaporator로 감압건조하고 N<sub>2</sub> gas로 최종 건조시킨 다음 chloroform에 녹여서 시료로 사용하였다. 이를 TLC plate(Silica gel, 60F, Merck, Germany)에 점적하여 ethyl ether : heptane용액(55 : 45)에 전개시킨 후 건조하여 iodine 증기 chamber에 넣어 발색시켰다. Cholesterol, coprostanol과 coprostanone 각각의 band에 internal standard로 5 $\alpha$ -cholestane을 도포한 다음 band를 긁어 모았다. 각각의 band에 ethyl ether 4ml을 넣고 잘 혼합한 후 2,000rpm에서 10분 동안 원심분리하여 3회 반복해서 추출하여 상층액을 취한 후 N<sub>2</sub> gas 하에서 건조시켰다. 건조시킨 각각의 스테로이드 추출물을 GC용 chloroform 50 $\mu$ l로 녹여 혼합한 후 gas chromatograph(Varian, USA)에 주입하여 분석하였다. 이때 column은 capillary column(DB-1, 30cm $\times$ 0.25mm), detector는 flame ionization detector(FID)를 사용하였다. Column과 injection 온도는 280°C, oven 온도는 초기 220°C에서 1분간 둔 후 5°C/min으로 상승시키고 300°C에 도달한 후 30분간 지속시켰다. Detector 온도는 300°C였고, carrier gas는 He를 사용하였다.

스테로이드 양은 각각의 분획으로부터 얻은 GC peak 면적을 internal GC standard(5 $\alpha$ -cholestane)의 peak 면적과 비교함으로써 계산하였다.

### 변 중 담즙산 함량 측정

변 중 담즙산 함량은 Crowell과 Macdonald(18)의 방법에 의하여 추출한 후 담즙산 분석용 효소시약(Sigma, USA)으로 측정하였다. 중성스테로이드 추출 단계 중 원심분리하여 얻어진 물층(aqueous phase)에 HCl 0.2ml을 첨가하여 잘 혼합하여 산성화한 다음 ethyl ether 20ml씩을 사용하여 6회 반복 추출하였다. 그런 다음 rotary evaporator용 플라스크에 시료를 옮겨 감압 건조하고 N<sub>2</sub> gas로 최종적으로 건조시킨 다음 MeOH와 H<sub>2</sub>O 혼합액(5 : 1) 1ml를 넣은 후 적절하게 희석하여 시료로 사용하였다. 이 중 50 $\mu$ l을 취하여 효소시약 500 $\mu$ l와 혼합하여 37°C에서 7분간 방치하고 triton X-100, 20 $\mu$ l를 혼합한 후 즉시 530nm에서 흡광도를 측정하였다.

### 통계처리

모든 실험결과는 SAS 통계 package를 이용하여 평균치와 표준편차를 산출하였고, 이원분석(two way a-

analysis of variance)과 Duncan's multiple range test를 사용하여 실험군 평균치간의 유의성을 검정하였다.

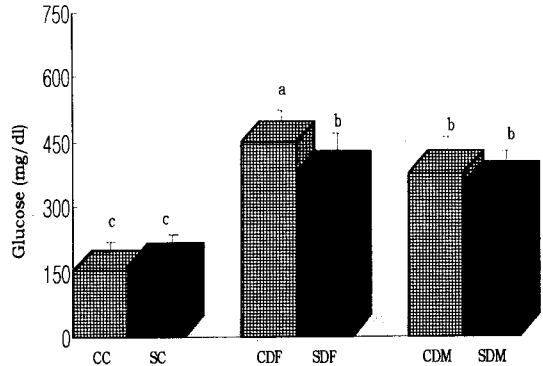
**결과 및 고찰**

**실험동물의 성장상태**

실험기간 동안 당뇨 유도 후의 체중변화, 식이섭취량과 식이효율은 Table 3에서와 같다. 체중증가량은 streptozotocin(STZ)을 투여하기 전 3주간은 비당뇨군과 각 실험군간에 유의적인 차이가 없었으나 STZ를 투여한 후에는 당뇨군들은 정상군에 비해 체중감소가 현저하였다(F=132.4, P<0.01). 실험군간의 체중감소량을 비교해 보면 약물투여에 따른 변화는 관찰되지 않았고, 유의적이지는 않지만 다시마 급여로 인해 체중 감소폭이 적은 것으로 나타났다. 식이효율도 STZ 투여 전에는 cellulose와 다시마군간에 차이가 없었으나 STZ 투여 후에는 정상군에 비해 모든 당뇨군에서 현저하게 감소하였다. 그러나 당뇨를 유도하고 약물을 투여한 경우에는 다시마 급여군에서 식이효율이 cellulose군보다 높게 나타났다.

**혈당치의 변화**

다시마 급여와 약물 투여에 의한 혈당 변화를 관찰하고자 실험동물을 희생시키기 전 12시간을 절식시킨 후 혈당량을 측정한 결과는 Fig. 1과 같다. 정상군 중에서 cellulose 공급군의 혈당치는 150.9mg/dl이었고, 다시마 급여군은 164.2mg/dl로 나타났다. 당뇨군 중 cellulose 공급군의 혈당치는 446.9mg/dl인데 비해 다시마 급여군에서는 375.5mg/dl로 감소되었다. 그리고 당뇨군 중 혈당강하제인 metformin을 투여하고 cellulose를 공급



**Fig. 1. Effect of sea tangle and hypoglycemic agent on plasma glucose in normal and diabetic rats.** Refer the legend to Table 1. Means±S.D. Values with the same superscript letter not significantly different(p<0.05).

한 군은 376.2mg/dl였고, metformin을 투여하고 다시마를 공급군에서는 351.0mg/dl로서 모든 당뇨군이 정상군에 비해 약 3배 정도 혈당이 상승되었다. 그 중 cellulose 급여군보다 다시마 급여군에서 혈당감소 효과가 큰 것으로 나타났다. 이는 20~30%의 수용성 식이섬유를 함유하고 있는 해조류가 불용성 섬유소에 비해 보수력이 커서 gel 형성으로 점도가 높아지므로 포만감을 주고, 영양소의 흡수를 지연시켜 당뇨병 환자에게 당내성을 증진시키는데 효과적이라는 보고(19)와 관련이 있으리라고 여겨진다. 또한 Torsdottir 등(12)은 해조류의 일종인 algae로부터 추출한 alginate 섬유소가 점성의 겔을 형성하여 위 배출시간을 지연시킴으로써 혈당을 개선시켰다고 보고하였다. 이와 유사한 보고로서 수용성 섬유소가 위 배출시간을 연장시키고 소장에서 unstirred water layer를 증가시킴으로써 혈당 상승을 지연시킨다는 보고도 있다(20).

본 연구에 사용한 STZ는 β 세포에서 절대적인 인슐린 부족을 유발하기보다 초기 단계에서 포도당에 대한 신속한 인슐린 분비반응을 손상시켜 고혈당을 유발하는 것으로 알려져 있다(21). 따라서 STZ를 투여하기 전에 미리 다시마식을 급여한 본 실험에서 나타난 혈당 강하효과는 포도당에 대한 인슐린의 감수성을 증진시키거나 β 세포의 손상을 완화시키는 효과가 있는 것으로 여겨진다.

당뇨치료 약물인 metformin을 투여한 군에서도 혈당치가 낮아졌는데, 이는 당뇨병의 치료에 약물과 식이요법의 병행이 혈당저하 효과를 상승시킬 수 있음을 시사하는 것이다.

**혈장 및 간조직의 지질 함량**

혈장의 지질함량은 Table 4, 5에서와 같다. 중성지

**Table 3. Effect of sea tangle and hypoglycemic agent on the body weight gains, food intakes and FER in normal and diabetic rats after streptozotocin injection**

| Group <sup>1)</sup> | Weight gain (g/week)          | Food intake (g/day)        | FER <sup>2)</sup>         |
|---------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| CC                  | 15.51 ± 9.82 <sup>a3,4)</sup> | 14.97 ± 1.69 <sup>ab</sup> | 0.17 ± 0.08 <sup>a</sup>  |
| SC                  | 16.78 ± 6.93 <sup>a</sup>     | 15.07 ± 1.04 <sup>ab</sup> | 0.17 ± 0.05 <sup>a</sup>  |
| CDF                 | -24.77 ± 6.65 <sup>b</sup>    | 14.65 ± 1.11 <sup>ab</sup> | -0.22 ± 0.08 <sup>b</sup> |
| SDF                 | -23.45 ± 4.36 <sup>b</sup>    | 15.77 ± 1.44 <sup>a</sup>  | -0.22 ± 0.13 <sup>b</sup> |
| CDM                 | -34.66 ± 19.65 <sup>b</sup>   | 12.86 ± 2.13 <sup>b</sup>  | -0.40 ± 0.31 <sup>c</sup> |
| SDM                 | -24.95 ± 15.98 <sup>b</sup>   | 15.11 ± 4.26 <sup>ab</sup> | -0.23 ± 0.17 <sup>b</sup> |

<sup>1)</sup>Refer the legend to Table 1.

<sup>2)</sup>FER: Food Efficiency Ratio

<sup>3)</sup>Means±S.D.

<sup>4)</sup>Values with the same superscript letter within the column are not significantly different(p<0.05).

**Table 4. Effect of sea tangle and hypoglycemic agent on plasma levels of triglyceride, phospholipid and total cholesterol in normal and diabetic rats** (mg/dl plasma)

| Group <sup>1)</sup> | Triglyceride                | Phospholipid              | Total cholesterol         |
|---------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| CC                  | 91.2 ± 3.3 <sup>c2,3)</sup> | 6.36 ± 0.92 <sup>c</sup>  | 119.1 ± 14.3 <sup>c</sup> |
| SC                  | 84.4 ± 7.9 <sup>c</sup>     | 7.01 ± 0.71 <sup>bc</sup> | 125.7 ± 12.3 <sup>c</sup> |
| CDF                 | 159.3 ± 5.0 <sup>ab</sup>   | 7.95 ± 0.48 <sup>a</sup>  | 194.9 ± 9.8 <sup>a</sup>  |
| SDF                 | 155.4 ± 9.5 <sup>ab</sup>   | 7.37 ± 0.61 <sup>ab</sup> | 156.5 ± 16.6 <sup>b</sup> |
| CDM                 | 163.6 ± 12.5 <sup>a</sup>   | 7.63 ± 0.33 <sup>ab</sup> | 162.7 ± 13.4 <sup>b</sup> |
| SDM                 | 151.7 ± 6.7 <sup>b</sup>    | 7.76 ± 0.52 <sup>ab</sup> | 144.7 ± 9.6 <sup>b</sup>  |

<sup>1)</sup>Refer the legend to Table 1.

<sup>2)</sup>Means ± S.D.

<sup>3)</sup>Values with the same superscript letter within the column are not significantly different(p<0.05).

**Table 5. Effect of sea tangle and hypoglycemic agent on plasma levels of HDL-C, LDL-C, HDL-C/total cholesterol in normal and diabetic rats** (mg/dl plasma)

| Group <sup>1)</sup> | HDL-C                       | LDL-C                     | HDL-C/ TC                 |
|---------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| CC                  | 39.8 ± 9.1 <sup>a2,3)</sup> | 61.2 ± 13.8 <sup>d</sup>  | 0.34 ± 0.07 <sup>a</sup>  |
| SC                  | 39.3 ± 3.0 <sup>a</sup>     | 58.7 ± 14.9 <sup>d</sup>  | 0.33 ± 0.09 <sup>a</sup>  |
| CDF                 | 26.9 ± 5.4 <sup>bc</sup>    | 128.9 ± 20.3 <sup>a</sup> | 0.14 ± 0.05 <sup>c</sup>  |
| SDF                 | 24.8 ± 7.2 <sup>c</sup>     | 102.1 ± 18.3 <sup>b</sup> | 0.15 ± 0.04 <sup>c</sup>  |
| CDM                 | 37.8 ± 8.2 <sup>ab</sup>    | 99.7 ± 14.6 <sup>b</sup>  | 0.18 ± 0.02 <sup>bc</sup> |
| SDM                 | 27.2 ± 7.3 <sup>bc</sup>    | 80.9 ± 10.7 <sup>c</sup>  | 0.23 ± 0.02 <sup>b</sup>  |

<sup>1)</sup>Refer the legend to Table 1.

<sup>2)</sup>Means ± S.D.

<sup>3)</sup>Values with the same superscript letter within the column are not significantly different(p<0.05).

질 함량은 정상군에 비해 당뇨군에서 크게 증가되었으며(F=759.9, P<0.01), 약물을 투여한 경우에는 다시마 급여군에서 유의적으로 감소되었다(F=16.8, P<0.01). 인지질 함량도 정상군에 비해 당뇨군이 다소 높았으나 다시마 급여에 따른 차이는 관찰되지 않았다. 총콜레스테롤 함량도 중성지질과 유사한 경향이었고(F=77.2, P<0.01), 약물을 투여하지 않은 당뇨군에서는 다시마 급여

에 의해 콜레스테롤 저하효과가 나타났다(Table 4). 그리고 HDL-콜레스테롤 함량은 정상군에 비해 당뇨군에서 유의적으로 감소되었고(F=14.3, P<0.01), 다시마의 급여 효과는 관찰되지 않았지만, 당뇨군에서 metformin 투여에 의해 HDL-콜레스테롤 함량이 증가되는 경향이 있었다(F=13.4, P<0.05). LDL-콜레스테롤 함량은 정상군에 비해 당뇨군에서 유의적으로 증가하였으며(F=60.5, P<0.01), 다시마 급여에 의해 LDL-콜레스테롤 함량이 감소되었다(F=4.9, P<0.05). 또한 약물을 투여하고 다시마를 급여한 군에서도 LDL-콜레스테롤 수준이 크게 저하되었다(F=13.3, P<0.05).

간조직에서의 지질 함량은 Table 6에서와 같다. 총지질 함량은 당뇨 유도에 의해서 다소 증가되었고, 특히 cellulose를 급여한 군에서 당뇨 유도에 의해 그 함량이 증가되는 경향이었으나(F=6.7, P<0.05), 다시마 급여와 약물에 의한 효과는 나타나지 않았다. 간조직에서의 콜레스테롤(F=8.3, P<0.01), 중성지질(F=11.0, P<0.01) 및 인지질(F=8.0, P<0.01)의 함량도 당뇨군에서 증가되었다. 당뇨를 유도하고 약물을 급여하지 않은 실험군에서는 다시마 급여에 의해 콜레스테롤 함량이 유의적으로 감소되었다.

이러한 고지혈증 현상은 STZ로 유도한 당뇨에서 높은 수준의 콜레스테롤과 중성지방 함량을 나타낸 서와 김(22)의 결과와 일치하는 것이다. 이러한 고지혈증의 경향과 HDL-콜레스테롤 농도의 감소는 당뇨의 주요 합병증인 관상동맥질환의 위험을 높이는 요인임을 나타낸다. 본 실험에서는 당뇨를 유도하였을 때 cellulose 군에 비해 다시마 급여군에서 혈중 지질대사의 개선 효과가 나타났으며, 혈장 총콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤 수준의 감소는 다시마 급여가 당뇨의 지질대사를 조절하는데 유용함을 시사하고 있다.

Kimura 등(23)은 흰쥐에게 자연적인 sodium alginate를 급여한 결과 콜레스테롤 배설과 내당능이 개선되었는데, 이는 위에서 전환된 free alginic acid가 젤을 형

**Table 6. Effect of sea tangle and hypoglycemic agent on liver contents of total lipid, cholesterol, triglyceride, and phospholipid in normal and diabetic rats** (mg/g liver)

| Group <sup>1)</sup> | Total lipid                 | Cholesterol               | Triglyceride              | Phospholipid              |
|---------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| CC                  | 42.4 ± 7.9 <sup>b2,3)</sup> | 8.01 ± 0.89 <sup>b</sup>  | 25.7 ± 3.7 <sup>c</sup>   | 5.43 ± 0.89 <sup>b</sup>  |
| SC                  | 44.7 ± 4.8 <sup>ab</sup>    | 8.17 ± 0.44 <sup>b</sup>  | 24.2 ± 3.7 <sup>c</sup>   | 5.78 ± 0.66 <sup>b</sup>  |
| CDF                 | 56.8 ± 17.6 <sup>a</sup>    | 11.19 ± 1.88 <sup>a</sup> | 34.6 ± 8.4 <sup>a</sup>   | 7.20 ± 1.83 <sup>a</sup>  |
| SDF                 | 53.8 ± 6.7 <sup>ab</sup>    | 9.23 ± 1.04 <sup>b</sup>  | 33.5 ± 4.8 <sup>ab</sup>  | 6.48 ± 0.85 <sup>ab</sup> |
| CDM                 | 50.8 ± 13.6 <sup>ab</sup>   | 8.88 ± 1.62 <sup>b</sup>  | 30.1 ± 3.7 <sup>abc</sup> | 6.56 ± 0.96 <sup>ab</sup> |
| SDM                 | 48.7 ± 5.9 <sup>ab</sup>    | 8.88 ± 1.67 <sup>b</sup>  | 27.7 ± 7.1 <sup>abc</sup> | 6.19 ± 0.71 <sup>ab</sup> |

<sup>1)</sup>Refer the legend to Table 1.

<sup>2)</sup>Means ± S.D.

<sup>3)</sup>Values with the same superscript letter within the column are not significantly different(p<0.05).

성함으로써 소장에서 콜레스테롤과 포도당의 흡수를 저해한 때문이라고 설명하였다. 수용성 섬유소들의 콜레스테롤 저하효과는 섬유소가 장관내에서 콜레스테롤이나 담즙산과 결합하여 담즙산의 장관내 순환을 억제함으로써 콜레스테롤의 재흡수를 방해하기 때문으로 사료된다.

만성적인 당뇨병에서 나타나는 고지혈증에서 LDL-콜레스테롤의 증가는 동맥경화증의 유발에 매우 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. 이와 관련하여 최근 인슐린비의존형 당뇨병 환자에게서 지질과산화가 증가되고 이는 small dense LDL을 증가시키는데, 이 small dense LDL은 동맥벽에 쉽게 들어가서 산화적 손상을 받는다는 보고가 있다(24). 따라서 정상인의 경우보다 당뇨병자에게서 동맥경화증, 심근경색 등과 같은 심혈관계 질환의 발병율이 높은 것으로 여겨진다

**변 중량**

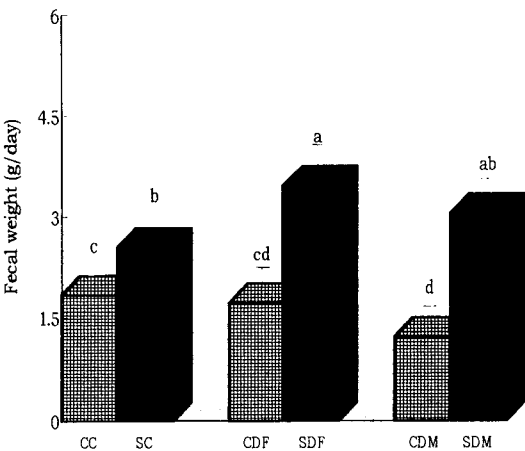
원취의 변을 수집하여 변 무게를 측정 한 결과는 Fig. 2에서와 같다. 변의 건조 중량은 정상군 중의 cellulose 공급군은 1.85g/day였고, 다시마 공급군에서는 2.55g/day였다. 당뇨군 중 cellulose군에서는 1.72g/day이었으나 다시마군에서는 3.49g/day로서 크게 증가되었다. 그리고 당뇨군 중 metformin을 투여하고 cellulose를 공급한 군은 1.21g/day이었고, metformin을 투여하고 다시마를 공급한 군은 3.06g/day으로 높게 나타났다. 전체적으로 변 중량은 cellulose 급여군보다 다시마 급여군

에서 크게 증가되었고, 당뇨군에서 이러한 경향은 더 현저하였다(F=85.1, P<0.01).

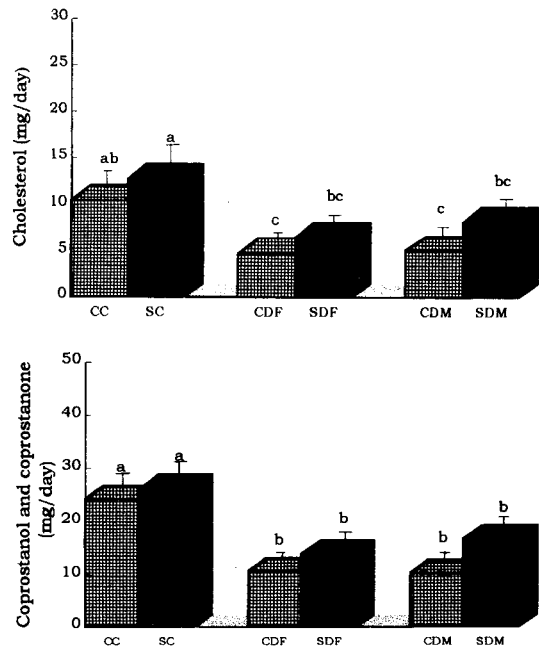
이는 섬유소의 종류에 따라 변 무게에 차이가 있음을 시사하는 것이다. 이는 수용성 식이섬유소가 많이 함유된 다시마 급여군이 cellulose 급여군보다 보수성이 커서 물분자가 식이섬유의 표면에 흡착하거나 식이섬유의 사이에 침입하여 용적을 증가시켜 변의 부피와 무게를 증가시켰다는 보고(25)와 일치하였다. 그리고 정상군에 비해 모든 당뇨군에서 변 중량이 전반적으로 증가된 것은 당뇨쥐들의 수분 섭취량이 증가됨으로써 변의 수분함량이 증가된 때문으로 사료된다.

**변 중 중성스테로이드 및 담즙산 함량**

변으로 배설되는 콜레스테롤 함량은 Fig. 3에서와 같다. 변으로 배설되는 콜레스테롤의 함량은 대조군에 비해 당뇨를 유도한 군에서 유의적으로 감소되었으며(F=28.5, P<0.01), 다시마 급여에 의해서 변으로 배설되는 콜레스테롤 함량이 증가되었다(F=4.7, P<0.05). 이는 식이섬유의 급여에 따라 변 중량이 변화된 결과와 비



**Fig. 2. Effect of sea tangle and hypoglycemic agent on dry fecal weights in normal and diabetic rats. Refer the legend to Table 1. Means ± S.D. Values with the same superscript letter not significantly different(p<0.05).**



**Fig. 3. Effect of sea tangle and hypoglycemic agent on the fecal contents of cholesterol and sum of coprostanol and coprostanone in normal and diabetic rats. Refer the legend to Table 1. Means ± S.D. Values with the same superscript letter not significantly different(p<0.05).**

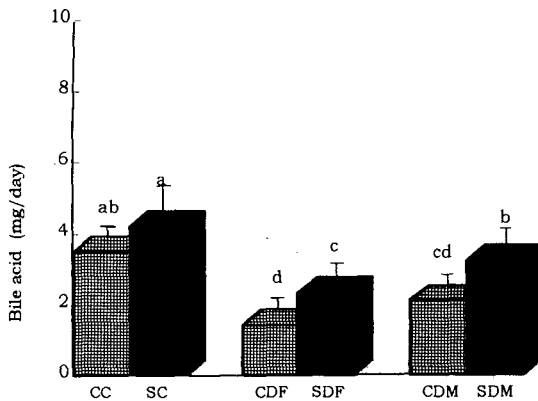


Fig. 4. Effect of sea tangle and hypoglycemic agent on fecal contents of bile acid in normal and diabetic rats.

Refer the legend to Table 1.

Means  $\pm$  S.D.

Values with the same superscript letter not significantly different ( $p < 0.05$ ).

교해 볼 때 다시마 급여로 인해 하루에 배설되는 콜레스테롤량은 증가된다는 것을 알 수 있다. 그리고 변으로 배설되는 코프로스타놀과 코프로스타놀 함량은 Fig. 3에서와 같이 당뇨에 의한 감소만이 유의적으로 나타났다 ( $F=52.4$ ,  $P < 0.01$ ).

변으로 배설되는 담즙산의 함량은 Fig. 4에서와 같다. 하루 동안에 배설되는 담즙산 함량은 정상군 중 cellulose 공급군이 3.5mg/day이었고, 다시마 급여군은 4.2mg/day이었다. 당뇨군 중 cellulose군에서는 1.4mg/day이었고, 다시마군에서는 2.3mg/day로서 유의적인 증가를 보였다. 그리고 당뇨군 중 metformin을 투여하고 cellulose를 공급한 군은 2.1mg/day이었고, metformin을 투여하고 다시마를 공급한 군은 3.3mg/day으로 증가되었다. 하루에 배설되는 담즙산량은 정상군에 비해 당뇨군에서 현저한 감소를 나타내었고 ( $F=28.9$ ,  $P < 0.01$ ), metformin을 투여함으로써 담즙산의 배설이 증가되었다. 또한 다시마 급여에 의해서 변으로 배설되는 담즙산의 함량이 유의적으로 증가되었고 ( $F=12.0$ ,  $P < 0.01$ ), 이는 체내 콜레스테롤 농도의 감소와 관련된다고 볼 수 있다.

Miettinen 등(26)은 고지혈증 환자에게 다량의 펙틴이나 수용성 식이섬유 분말을 섭취시켰을 때 혈청 콜레스테롤, 변중 담즙산 및 스테로이드 배설이 크게 증가했음을 보고하였고, 이때의 혈청 콜레스테롤 저하 현상은 변중 스테로이드의 배설 증가에 기인한다고 보고하였다. 수용성 식이섬유는 높은 점성으로 인해 흰쥐의 소장에서 콜레스테롤과 중성지방의 흡수를 저하시켜 이들의 배설을 촉진하고, 또한 gel을 형성하는 성질로

인해 장관에서 콜레스테롤 및 중성지방과 직접 결합하여 이들의 배설을 증가시킴으로써 흡수를 억제하는 것으로 보고되고 있다. 따라서 이러한 콜레스테롤 pool size의 감소가 혈액 또는 간장에서 콜레스테롤 turnover 속도를 증가시키는 것으로 이해되고 있다(12). 이와 같이 다시마를 급여함으로써 다시마의 수용성 섬유 성분이 담즙산과 직접 결합하여 이들의 배설을 증가시킴으로써 체내 콜레스테롤이 담즙산과 중성스테로이드로 전환되는 것을 촉진시켜 혈장의 콜레스테롤을 저하시킨 것으로 사료된다.

## 요 약

본 연구에서는 다시마를 급여한 흰쥐에게 당뇨를 유도하고 경구혈당강하제를 투여한 후 체내 지질대사의 변화를 조사하고자 혈장과 간조직에서의 지질 함량, 그리고 변중의 중성스테로이드 및 담즙산 함량을 측정하였다. 체중이 130~150g된 Sprague-Dawley종 숫쥐에게 다시마분말 식이를 급여하여 3주간 사육하였다. 그런 다음 대퇴부 근육에 streptozotocin(STZ, 45mg/kg BW)을 주사하여 당뇨를 유발하였고, 경구혈당강하제인 metformin(350mg/kg BW)을 하루 1회씩 5일 동안 현탁액으로 만들어 feeding tube를 통해 투여하였다. 혈당치는 모든 당뇨군이 정상군에 비해 현저하게 상승되었다. 그 중 cellulose 급여군보다 다시마 급여군에서 혈당 감소효과가 큰 것으로 나타났으며 metformin을 투여한 군에서도 혈당치가 낮아졌다. 혈장에서의 중성지질 함량은 정상군에 비해 당뇨군에서 크게 증가되었으며, 약물을 투여한 군에서는 다시마 급여에 의해 유의적으로 감소되었다. 인지질 함량도 정상군에 비해 당뇨군에서 다소 높았으나 다시마 급여에 따른 차이는 관찰되지 않았다. 총콜레스테롤 함량도 중성지질과 유사한 경향이었고, 약물을 투여하지 않은 당뇨군에서는 다시마 급여에 의해 콜레스테롤 저하 효과가 나타났다. 그리고 HDL-콜레스테롤 함량은 정상군에 비해 당뇨군에서 유의적으로 감소되었고, 다시마의 급여 효과는 관찰되지 않았지만 당뇨군에서 metformin 투여에 의해 HDL-콜레스테롤 함량이 증가되는 경향이 있었다. LDL-콜레스테롤 함량은 정상군에 비해 당뇨군에서 유의적으로 증가되었으며, 다시마 급여에 의해 LDL-콜레스테롤 함량이 감소되었다. 또한 약물을 투여하고 다시마를 급여한 군에서 LDL-콜레스테롤 수준이 크게 저하되었다. 변으로 배설되는 콜레스테롤의 함량은 정상군에 비해 당뇨군에서 현저하게 감소되었다. 정상군에서는 다시마 급여군에서 증가되는 경향이었으나 유의적

인 차이는 관찰되지 않았다. 그리고 변으로 배설되는 스테로이드 함량은 정상군보다 당뇨군에서 유의적으로 낮았다. 당뇨군 중에서 하루에 배설되는 양이 다시마와 metformin을 동시 투여한 군에서 유의적이지는 않으나 증가되는 경향이였다. 변의 담즙산 함량은 정상군에 비해 당뇨군에서 현저한 감소를 나타내었고, metformin을 투여함으로써 담즙산의 배설이 증가되었다. 또한 다시마 급여에 의해서도 변으로 배설되는 담즙산의 함량이 유의적으로 증가되었다. 이상의 결과에서와 같이 다시마의 급여는 당뇨시 혈당치와 지질대사를 부분적으로 개선시켰음을 알 수 있다. 다시마 급여에 의해서 변으로 배설되는 담즙산의 함량이 유의적으로 증가된 것은 체내 콜레스테롤 농도의 감소와 관련된다고 볼 수 있다. 이때 변중 담즙산 함량 등에서 metformin 투여에 의한 상승적인 효과가 관찰되었다.

감사의 말

본 논문은 1996년 한국과학재단 특정기초연구(과제 번호: 96-0402-0901-3)지원으로 수행된 연구결과의 일부이며, 연구비 지원에 감사드립니다.

문 헌

1. Sakurai, T. and Isuchlaya, S. : Superoxide production from nonenzymatic glycated protein. *FEBS Letter*, **236**, 406(1988)
2. Sakurai, T., Kimura, S. and Nakana, M. : Oxidated modification of glycated low density lipoprotein in the presence of iron. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **177**, 433(1991)
3. Ginsberg, H. : Very low density lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *Diabetes Meta. Rev.*, **3**, 571(1987)
4. Mazzone, T., Foster, D. and Chait, A. : *In vivo* stimulation of low-density lipoprotein degradation by insulin. *Diabetes*, **33**, 333(1984)
5. Browinlee, M., Vlassara, H. and Cerami, A. : Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann. Intern. Med.*, **101**, 527(1984)
6. Garg, A. and Grundy, S. M. : Management of dyslipidemia in NIDDM. *Diabetes Care*, **13**, 153(1990)
7. Chen, M. L., Lam, G., Lee, M. G. and Chiou, W. L. : Arterial and venous blood sampling in pharmacokinetic study. *J. Pharm. Sci.*, **71**, 1386(1982)
8. 이연경, 이혜성, 김보완 : 단기간의 식이섬유 첨가물 섭취가 인슐린 비의존성 당뇨병환자의 지질대사에 미치는 영향. *당뇨병*, **19**, 80(1995)
9. 황선희 : 한국인 상용식품의 식이섬유 함량 분석과 한국

- 남자 대학생의식이섬유 섭취현황 평가. *숙명여자대학교 박사학위논문*(1994)
10. 이종우, 성낙주 : 해조류의 무기성분. *한국수산학회지*, **9**, 51(1980)
11. 농촌진흥청 : 식품성분표. 제 5개정판(1996)
12. Torsdottir, I., Alpsten, M., Holm, G., Sandberg, A. S. and Tolli, J. : A small dose of soluble alginate-fiber affects postprandial glycemia and gastric emptying in humans with diabetes. *J. Nutr.*, **121**, 795(1991)
13. Report of the American Institute of Nutrition. Ad Hoc committee on standard for nutritional studies. *J. Nutr.*, **107**, 1340(1977)
14. Folch, J., Mec, L. and Stanley, G. S. H. : A simple method for the isolation and purification of total lipid from animal tissues. *J. Biol. Chem.*, **226**, 497(1957)
15. Medez, J., Frinklin, B. and Gahagen, F. : Simple manual procedure for determination of serum triglycerides. *Clin. Chem.*, **21**, 768(1975)
16. Zlatkis, A. and Zak, B. : Study of new cholesterol reagent. *Anal. Biochem.*, **29**, 143(1969)
17. Eng, L. F. and Noble, E. P. : The maturation of rat brain myelin. *Lipid*, **3**, 157(1968)
18. Crowell, M. J. and Macdonald, I. A. : Enzymic determination of 3 $\alpha$ -, 7 $\alpha$ -, and 12 $\alpha$ -hydroxyl groups of fecal bile salts. *Clin. Chem.*, **26**, 1298(1980)
19. Chow, C. C., Tsang, L. W. W., Sorensen, J. P. and Cockram, C. S. : Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients. *Diabetes Care*, **18**, 307(1995)
20. Bennett, W. G. and Cerda, J. J. : Benefits of dietary fiber. *Postgraduate Medicine*, **99**, 153(1996)
21. Bruce, D. G., Chishoim, D. J., Storlien, L. H. and Kragen, E. W. : Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*, **37**, 736(1988)
22. 서소영, 김해리 : Streptozotocin으로 당뇨를 유도한 생쥐의 간과 췌장에서 황백피와 두릅나무 추출물이 과산화지질 생성과 글루타티온 의존성 효소의 활성에 미치는 효과. *한국식품영양과학회지*, **26**, 689(1997)
23. Kimura, Y., Watanabe, K. and Okuda, H. : Effects of soluble sodium alginate on cholesterol excretion and glucose tolerance in rats. *J. Ethnopharmacology*, **54**, 47(1996)
24. Reaven, P. D., Barnett, J., Herold, D. A. and Edelman, S. : Effects of vitamin E on susceptibility of low-density lipoprotein and low-density lipoprotein sub-fractions to oxidation and on protein glycation in NIDDM. *Diabetes Care*, **18**, 807(1995)
25. 송영선, 양정례, 서명자 : Sodium alginate와 cellulose가 흰쥐의 소화생리에 미치는 영향. *한국식품영양과학회지*, **25**, 551(1996)
26. Miettinen, T. A. and Tarpilla, S. : Effect of pectin on serum cholesterol, fecal bile acids and biliary lipid in normolipidemic and hyperlipidemic individuals. *Clin. Chem. Acta*, **79**, 471(1977)